

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE

N°

POUR LE

575

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques ETÉVÉ

Né le 4 avril 1913 à Paris.

**MANIFESTATIONS CUTANÉES
AU COURS DE LA
LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE**

Président : M. P. CARNOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1938

27

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques ETÉVÉ

Né le 4 avril 1913 à Paris

MANIFESTATIONS CUTANÉES
AU COURS DE LA
LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE

Président : M. P. CARNOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE,



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E) .. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin), Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LARVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE. Clinique médicale.
AUBERTIN..... Clinique médicale.
BRULE Clinique médicale.
CHABROL Clinique médicale.
D'ONZELOT Clinique médicale.
DU VOIR Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.

MM.

SEZARY Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
BROcq Clinique chirurgicale.
CADENAT Clinique chirurgicale.
GATELLIER Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
QUENU..... Clinique chirurgicale.
VELTER Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE..... Clinique obstétricale.
METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education Physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEILL-HALLE ...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

A notre Maître et Président de thèse

M. le Professeur Paul CARNOT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Vous nous avez fait le grand honneur
de nous suggérer le sujet de cette thèse
et d'en accepter la présidence ; veuillez
accepter ce travail comme le témoignage
de notre profond attachement et de notre
respectueuse affection.*

Au Professeur L. M. PAUTRIER
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE STRASBOURG

En hommage de notre reconnaissance

Au Docteur Jacques MALLARMÉ
CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

En témoignage d'amitié et de
sincère gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

- 1931-32 Monsieur le Professeur CARNOT
1933 Monsieur le Professeur LENORMANT
1933-34 Monsieur le Docteur RAMOND
1934 Monsieur le Professeur Agrégé CADENAT.

Externat

- 1934 Monsieur le Professeur PROUST
(*in memoriam*)
1934-35 Monsieur le Professeur Agrégé
LARDENNOIS
1935-35 Monsieur le Professeur CARNOT
1936 Monsieur le Docteur LEMELAND
1936-37 Monsieur le Docteur BASCH
1937 Monsieur le Docteur BABONNEIX.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT
MÉDICO-LÉGAL 1936-1937

- Monsieur le Doyen BALTHAZARD
Monsieur le Professeur agrégé DUVOIR
Monsieur le Professeur agrégé PIÉDELIÈVRE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

En 1845, Virchow décrivait sous le terme de *Weissesblut* ou *Leukoemie* un syndrome dont Barth et Donné en 1839, puis Bennet en 1845 avaient entrevu l'existence et qui était caractérisé par l'augmentation considérable du volume de la rate et l'aspect particulier du sang, dû à l'augmentation permanente du nombre de ses globules blancs. Le premier, en 1853, il distinguait déjà une leucémie ganglionnaire avec multiplication des petits leucocytes et une leucémie splénique à globules blancs plus volumineux.

Ce sont les travaux de Erlich 1891 qui devaient donner à cette distinction sa base hématologique et permettre de séparer la leucémie myélogène liée à la prolifération du tissu myéloïde de la leucémie lymphogène due à l'hyperplasie du tissu lymphoïde. Puis, Ebstein en 1889 et Fraenkel en 1895 isolèrent sous le nom de leucémie aiguë une troisième variété, remarquable par son allure infectieuse, son évolution rapidement mortelle et par la présence dans le sang de cellu-

les embryonnaires indifférenciées. Plus récemment enfin les nouvelles méthodes hématologiques ont permis de révéler l'existence des formes atypiques de ces syndromes : les leucémies subleucémiques et aleucémiques.

C'est Trousseau qui, le premier, dans ses cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu de 1869 avait noté la possibilité de « *manifestations cutanées cachectiques* » au cours de la lymphocythémie et de l'adénie. En réalité, la première observation bien définie de la leucémie cutanée est celle que publia en 1876, Biesiadetsky. Jusque là, en effet, on ne connaissait de lésion cutanée leucémique que celle que Ranvier avait décrite sous le nom de « lymphadénie cutanée », c'est-à-dire le mycosis fongoïde. Puis en 1885, Kaposi décrivit la lymphodermie pernicieuse, une érythrodermie exfoliatrice généralisée de nature leucémique. A côté de ces lésions spécifiques, quelques années plus tard, Audry (thèse de Germes, 1902) rassemblait sous le nom de « *leucémides* » des manifestations cutanées non spécifiques, prurigineuses, vésiculo-papuleuses, urticariennes observées également au cours des leucémies.

Ainsi, surtout après les travaux de Erlich, les observations de leucémie cutanée se multipliaient. Beaucoup restaient cependant difficiles à identifier : les examens hématologiques n'étant passystématiquement

pratiqués et les descriptions cliniques et histologiques manquant souvent de précision. Mais toutes se rapportaient, semble-t-il à des formes lymphoïdes. Les lésions cutanées de la leucémie myéloïde, en effet, ne furent connues que plus tard.

Les observations les plus anciennes furent celles publiées en 1895 par Hindenburg, par Hirschlaff et les deux cas rapportés par Nekam en 1899. Pourtant, en 1900, Jarisch exprimait des doutes quant à l'existence des localisations cutanées de la leucémie myéloïde. Même, en 1909, tout en reconnaissant à propos des cas de Hindenburg et Hirschlaff la possibilité de pareilles localisations, Paltauf soutenait que l'existence de ces lésions cutanées tumorales n'avaient été montrées avec certitude que dans la leucémie lymphoïde. Trois années plus tard, Nanta n'avait encore pu réunir que cinq observations.

Depuis lors, ce nombre a notablement augmenté puisque nous avons pu retrouver dans la littérature 44 cas publiés. Pour notre part, nous avons examiné à l'Hôtel-Dieu, dans le service de notre maître, le Professeur Carnot, le cas d'un malade ayant présenté des lésions cutanées au cours de l'évolution d'une leucémie myéloïde.

Nous nous proposons d'en rapporter l'observation et de rappeler à ce propos les différentes manifestations cutanées que l'on peut rencontrer au cours des leucémies myéloïdes.

CHAPITRE II

OBSERVATION

M. H. V., 37 ans, manœuvre, est malade depuis 8 ans.

Premier séjour à l'Hôtel-dieu. — Le 18 juillet 1931, il entre une première fois à la salle Saint-Charles pour une augmentation de volume de l'abdomen apparue en 1930. Prédominant à gauche, elle était due à une hypertrophie considérable de la rate qui mesurait environ 23 cm. sur la ligne mamelonnaire et 32 cm. dans le plus grand diamètre. La formule sanguine permit d'attribuer cette splénomégalie à une leucémie myéloïde.

Examen de sang (21 juillet 1931).

Hématies.....	2.720.000	
Leucocytes	302.000	
Polynucléaires neutrophiles	21	
Polynucléaires éosinophiles	1,5	
Polynucléaires basophiles	4	
Myélocytes neutrophiles.....	42,5	
Myélocytes éosinophiles	2	
Promyélocytes neutrophiles....	4,5	
Métamyélocytes neutrophiles ..	20	
Myéloblastes	2	
Moyens mononucléaires	1	
Monocytes	2	
Normoblastes éosinophiles.....	0,4	
		pour 100 leucocytes

Traitements radiothérapiques. — Il fut traité depuis lors dans le service anticancéreux du Professeur Hartmann où, en suivant les fluctuations de la formule leucocytaire, il reçut de nombreuses séries de rayons. On peut ainsi résumer l'évolution de la maladie et les doses de rayons administrés pendant ces 7 années.

Dates	Doses	Nombre des leucocytes
1931 sept.-nov.	13.600 r.	302.000 à 5.000
1932 févr.-mars	2.400 r.	6.000 à 5.000
sept.-oct.	7.000 r.	28.000 à 5.600
1933 juillet-août	4.000 r.	80.000 à 7.500
1934 juin-juillet	3.000 r.	70.000 à 5.000
1935 mai-juin	4.000 r.	144.000 à 5.000
novembre	4.000 r.	55.000 à 5.000
1936 juillet	2.000 r.	70.000 à 5.600
nov.-décembre	3.000 r.	138.000 à 10.000
1937 mai-juin	1.200 r.	100.000 à 60.000

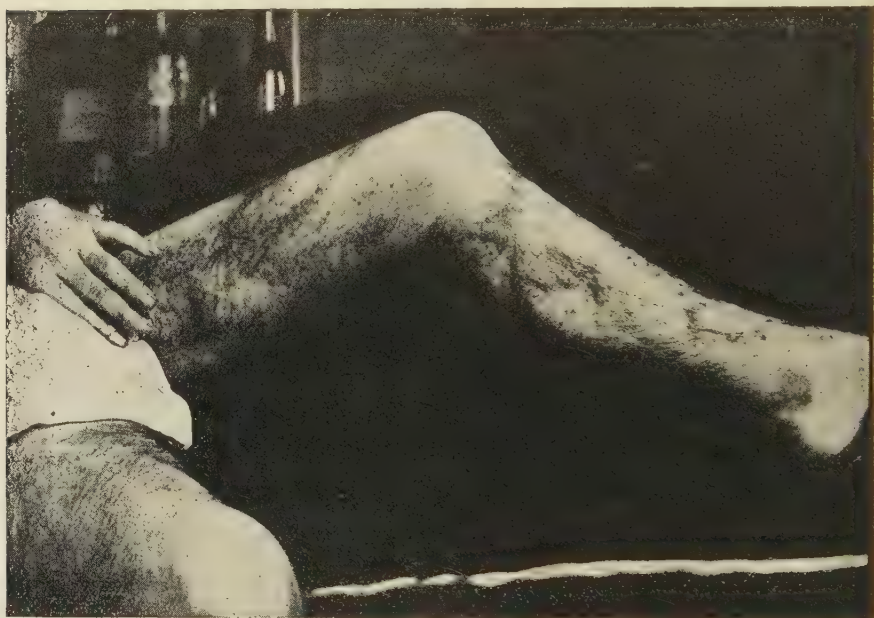
Au début de 1938, le chiffre des leucocytes étant remonté à 144.000, une nouvelle série de rayons fut entreprise. Elle dut être interrompue en raison de l'aggravation de l'état du malade qui fut obligé une seconde fois de se faire hospitaliser.

Second séjour à l'Hôtel-dieu. — Entré le 17 novembre 1938. On a pu noter l'apparition de trois ordres de symptômes nouveaux :

1° *Un état fébrile* s'est installé depuis peu. La température reste élevée, oscillant entre 38°5 et 40°. En même temps, l'état général du malade commence à décliner lentement.

2° *Des phénomènes articulaires* ont été observés a

trois localisations successives : d'abord, à l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil gauche, puis à l'articulation métacarpo-phalangienne du 4^e doigt à droite, enfin à l'articulation métacarpo-phalangienne de l'auriculaire gauche. Chaque fois, il s'agissait de



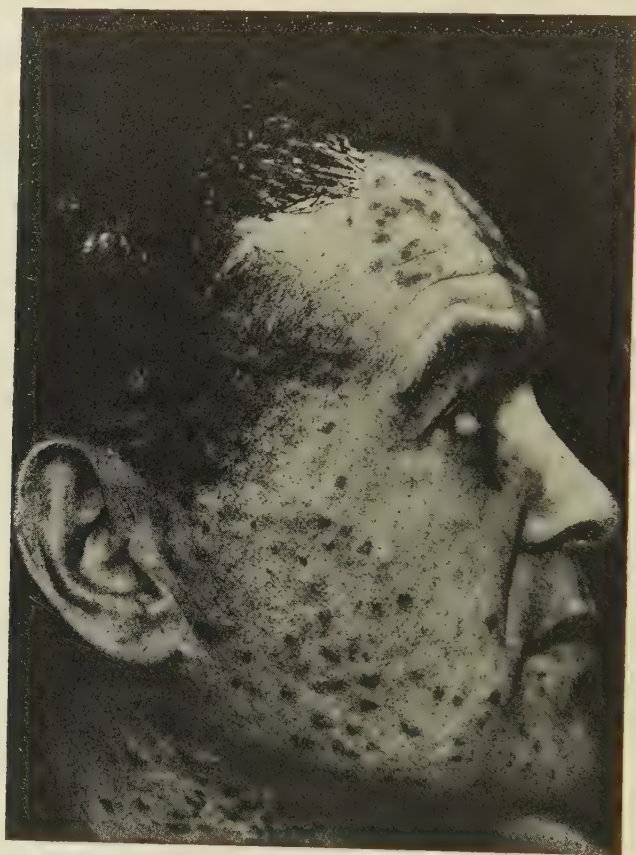
tuméfaction rouge oédémateuse au niveau de l'articulation, mais ne s'accompagnant d'aucune lésion du squelette à la radiographie. D'ailleurs, ces phénomènes étaient très fugaces, disparaissant en 24 heures sans laisser de traces. Ces accès de goutte peuvent être rapportés à l'augmentation de l'acide urique dans le sang (62, 5 mgr. pour 1000) provenant de la destruction leucocytaire par les rayons X.

3^o *Des manifestations cutanées* disséminées sur les membres, le tronc, la face et qui se présentent sous deux aspects :

a) *aux membres inférieurs* sur la face interne de la cuisse et de la jambe;; il s'agit d'une *infiltration dermique* très dense, affectant une teinte violacée ecchymotique avec, sur les bords, des désintégrations verdâtres par biligénie locale. Au niveau de la *jambe* plus encore à gauche qu'à droite, l'infiltration suit sur la face interne une disposition tronculaire, veineuse ou lymphatique. En réalité, l'infiltration est plus superficielle, exclusivement dermique, nettement mobilisable sur les plans profonds. A la *cuisse*, l'éruption forme un énorme placard fait de papules confluentes qui se dissocient sur les bords en éléments plus disséminés.

b) *au tronc et à la face*, il s'agit d'*éléments nodulaires* séparés, petites infiltrations intra-dermiques faisant légèrement saillie, visibles, mais surtout très bien palpables. Leur coloration est variable, tantôt normale, tantôt légèrement violette ou bien verdâtre ou même bleu grisâtre. Leur dimension aussi est variable, les plus gros sont comme des lentilles ou de gros pois, les plus fins comme des têtes d'épingle. A l'*abdomen* ils réalisent sur le quadrat inférieur un véritable semis très serré. A la *face* on les trouve surtout à la racine du cuir chevelu et à la partie postérieure et supérieure des joues.

Ces manifestations cutanées sont en augmentation constante, variant d'aspects d'un jour à l'autre dans



le même sens que leur diffusion, et d'une netteté plus grande.

L'examen complet du malade nous a permis de noter :

Des ganglions, nombreux, répartis un peu partout dans les territoires ganglionnaires. Petits, mobiles,

assez mous, bien nets surtout aux aisselles, au cou et à la région inguinale droite.

La *rate* qui était grosse lors du premier séjour du malade, n'est plus palpable que très postérieurement ; elle est encore très nettement percevable. A son niveau existe une plaque de radiodermite avec télangiectasies due aux multiples applications de rayons X.

Le *foie* est augmenté de volume. Son bord supérieur se percute dans le quatrième espace intercostal, son bord inférieur nettement tranchant est perceptible jusqu'au niveau de l'ombilic. La surface de l'organe paraît lisse et indolore.

Examen du sang (21 janvier 1938).

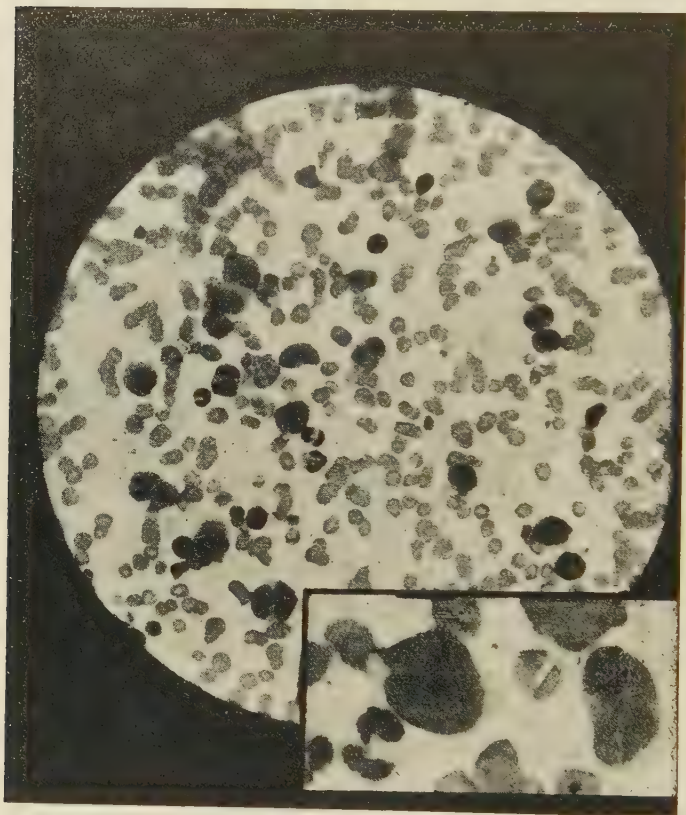
Hématies	2.800.000
Hémoglobine ..	60%
Leucocytes	110.000

Formule leucocytaire :

Cellules souches typiques et atypiques ..	65
Lymphocytes et lymphocytes jeunes	22
Polynucléaires	10
Eosinophiles	3

Les cellules souches sont des cellules polymorphes. La plupart sont rondes à protoplasme clair avec un noyau spongieux ou aréolaire polylobé, réniforme. Certaines contiennent de fines granulations azurophiles, d'autres de gros grains basophiles. L'ensemble réalise l'aspect des paramyéloblastes de Naegeli. A côté, quelques hématies nucléées et quelques polynucléaires.

Des frottis au niveau des éléments cutanés ont été faits après scarification et grattage. L'aspect obtenu est le même qu'avec le sang, avec les mêmes cellules



souches et des hématies nucléées. Leur densité est... peut être plus forte que dans le sang. Il n'a pas pu être fait de biopsie.

Ponction sternale. Faite trois fois, toutes ont été

extrêmement pauvres en substance médullaire. Les éléments au microscope se présentent sous forme de cellules à gros noyau vacuolaire. Plusieurs sont réunies par un protoplasme bleuté. Elles appartiennent plutôt au stroma qu'au parenchyme. On peut donc conclure à la pauvreté de la moelle sternale. En tous cas, les éléments libres sont presque exclusivement des cellules souches très jeunes, plus jeunes que celles rencontrées dans le sang, moins évoluées, moins atypiques aussi. A côté, les éléments de la série rouge sont pratiquement inexistants.

Evolution

23 janvier : surdité de l'oreille gauche survenue brusquement. A l'examen otoscopique, on ne peut l'attribuer à aucune cause locale.

30 janvier : plusieurs gingivorragies assez abondantes.

2 février : la température atteint et se maintient à 40°. Le malade tousse ; on lui trouve à l'auscultation quelques signes de bronchite. La rate est augmentée de volume. Son pôle inférieur dépasse d'un travers de doigt le rebord costal.

8 février : le malade est totalement anorexique ; température en plateau à 40°. La surdité persiste. Les éléments cutanés sont plus saillants et plus nombreux. Leur teinte est devenue sombre, ardoisée, bleuâtre.

Examen de sang (4 février 1938).

Hématies	2.050.000
Leucocyte	42.700
Cellules souches	82 %
Polynucléaires neutrophile....	10
Lymphocyte	2
Myélocyte éosinophile	1
Myélocyte basophile	1
Myélocyte neutrophile.....	3
Métamyélocyte neutrophile ..	1

13 février : de jour en jour, l'état général s'aggrave.

Les gingivorragies se reproduisent. Le malade sort sur la demande de sa famille.

Résumé de l'observation

C'est l'histoire d'une leucémie myélogène ancienne, vieille de 7 ans, traitée plusieurs fois par la radiothérapie splénique et médullaire. Ce traitement, tout en prolongeant l'évolution et en occasionnant des rémissions, va déterminer d'intéressantes modifications au tableau clinique :

1° Le processus leucémique progressivement change de siège. La rate était au début énorme ; elle s'est peu à peu sclérosée et atrophiée, trouvée petite à la dernière poussée. De même la moelle : trois ponctions sternales récentes retireront à peine une goutte de pulpe médullaire suffisante à un étalement, et sur chaque goutte les éléments étaient rares. Par contre, on a constaté l'augmentation progressive et considérable du foie et, lors de la dernière poussée par nous

observée, la production de nodules cutanés multiples et disséminés.

2° La leucémie du type myélogène chronique au début, avec formule sanguine tout à fait schématique, s'est transformée, lors de sa dernière poussée, en leucémie aiguë ; la formule sanguine n'est en effet plus représentée que par des cellules jeunes, voisines de la cellule souche, mais dont les modifications de structure permettent encore de la rattacher à la lignée myéloïde : déformation du noyau, surcharge granuleuse azurophile du protoplasme. Ces éléments de morphologie anarchique et atypique entrent dans la catégorie des paramyéloblastes de Naegeli, quelques-uns prenant l'aspect des cellules de Rieder.

3° La transformation de la leucémie myéloïde chronique en leucémie myélogène aiguë a succédé de peu aux dernières séances de rayon X. Elle a coïncidé avec l'efflorescence cutanée des infiltrations tumorales qui nous intéressent plus spécialement.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE

Pour cette étude des myélodermies, nous diviserons comme Audry l'a proposé en 1902, les lésions cutanées en deux groupes. Dans le premier, nous rangerons les lésions anatomiquement leucémiques, les tumeurs et les infiltrations et dans le second, les lésions cliniquement, mais non anatomiquement leucémiques, c'est-à-dire, les dermatoses qui surviennent au cours de la leucémie sous l'influence de la maladie générale et qui, pourtant, n'en ont pas les caractères histologiques : les leucémides d'Audry. Mais d'emblée, il nous faut insister sur le fait que cette classification est assez artificielle puisque, d'une part, le caractère spécifique de certaines infiltrations, certaines erythrodermies, par exemple, peut paraître discutable, et, qu'inversement, on a pu retrouver à l'examen biopsique de quelques leucémides, des aspects histologiques spécifiques.

I. Lésions non spécifiques : les leucémides

Ces manifestations sont extrêmement polymorphes : elles peuvent, en effet, reproduire toutes sortes de dermopathies.

Nous signalerons seulement ici celles qui sont le plus fréquemment observées.

Le prurit signalé en 1905 par Dubreuilh dans les hémato-dermies peut se retrouver chez les leucémiques bien qu'il soit plus spécial à la lymphogranulomatose maligne. Dans les myélomatoses, il a été signalé par Hudelo, Caillau et Chene, par Nekam et par Herxheimer. Dans tous les cas, il s'est montré extrêmement variable dans sa localisation, son intensité et son évolution.

Le prurigo, dans certains cas, accompagne le prurit. L'observation la plus précise est celle de Steinbrinck et Stukowski qui décrivent des papules jaune brun rondes, polygonales, de la grosseur d'une tête d'épingle prurigineuses, qui le plus souvent se transformaient en vésicules résistantes et ensuite croûteuses. La localisation aux faces d'extension des extrémités était celles du prurigo. D'ailleurs, histologiquement, elles ne s'accompagnaient d'aucune infiltration de sorte que cette éruption fut classée parmi les leucémides.

Les manifestations urticariennes sont assez fréquentes. Il peut s'agir de crises d'urticaire d'intensité et de durée variables. Dans la plupart des cas, il s'agit d'urticaire persistante parfois associée à d'autres éruptions. Dans le cas de Geldermann apparurent à la face, aux épaules, au bras de petites papules au centre desquelles se développaient de petites bulles

hémorragiques. Dans le cas de Grosslick, les accidents ressemblaient à l'œdème de Quinke et survenaient après chaque irradiation aux rayons X.

Nekam décrit également des taches éphémères et urticariennes qui s'étendaient lentement, confluaient et prenaient l'aspect polycyclique. Dans un autre cas, il avait observé des taches urticariennes claires, rouges, violacées, laissant de fines cicatrices.

D'autres aspects dermatologiques ont encore été signalés. Ramel rappelle des phénomènes ressemblant au granulôme annulaire et qui régressèrent spontanément au cours de l'évolution d'une leucémie myéloïde. Des nouures de la grosseur d'une tête d'épingle observées par Lutz chez un malade présentant à la fois une tuberculose miliaire et une leucémie myéloïde, furent qualifiées de leucémides en raison de ses caractères histologiques.

Enfin, on a vu apparaître des *hémorragies cutanées* qui réalisaient tantôt l'aspect de pétéchies, tantôt celui de purpura papuleux, tantôt celui de suffusions étendues et qui étaient associées ou non à d'autres phénomènes cutanés. Ces lésions à caractère hémorragique ont été observées surtout dans les formes aiguës des leucémies.

II. Lésions spécifiques : Tumeurs et infiltrations leucémiques

Les *formations tumorales* sont, sans aucun doute, les plus nombreuses et les plus caractéristiques des lésions spécifiques.

Elles débutent, en général, par une infiltration en nappe et parfois le développement peut s'arrêter à ce stade. Mais la régression est rare, signalée seulement une fois par Hollaender.

Leur forme est généralement ronde, dans peu de cas légèrement ovale ou allongée. Bien qu'on ait décrit des nouures aplaties (Kerl, Schleip et Hildebrand), ces formations sont le plus souvent proéminentes, mobiles et très limitées. Dans le cas de Langen seulement, elles adhéraient à la profondeur.

Leur grosseur est assez minime dans la majorité des cas, variant de la taille d'une tête d'épingle (Decastello-Lutz) à celle d'un petit pois (Arzt). Toutefois, Richter a décrit des tumeurs de la grosseur d'un œuf de poule et Hindenburg de celle d'une petite pomme.

Généralement, elles sont disséminées, parfois elles peuvent être confluentes (Hollaender, Langen, Rolleston, Fox et Arzt). Leur consistance est, en général, ferme et élastique, parfois cartilagineuse (Lubliner) ou bien molle (Whitehouse, Richter).

Leur couleur est habituellement rouge ou bleuâtre. Elle est due, soit aux télangiectasies, comme dans le cas de Whitehouse, soit le plus souvent aux hémorragies associées et aux extravasations sanguines, soit simplement à la tumeur elle-même. Il nous faut pourtant signaler qu'on a cité aussi des nuances « chair » (Hartmann), blanc brillant (Hirschlauff, Schleip), gris violet (Langen), rouge brunâtre (Lubliner), jaunâtre (Lutz, Steinbrinck, Stukowski), et enfin verdâtre comme dans le cas de Kerl et surtout de Rolleston-Fox au point de faire croire à un chlorome.

La localisation la plus fréquente de ces tumeurs est le tronc ; puis les cuisses, les bras ; les mains et les pieds ne sont atteints qu'exceptionnellement. On ne retrouve pas dans les myélodermies la localisation si fréquente, presque élective à la tête des tumeurs cutanées d'origine lymphoïde. Cependant, on a parfois noté des tumeurs de la lèvre inférieure (Almkvist), à la face et au cuir chevelu (Langen, Broers), aux joues et à la lèvre supérieure (Hartmann), à la face (Hudelo, Tennenbaum), au cou (Ketron, Lutz), au nez, à la joue et sur le front (Saphir et Seyderheim, Sannicandro).

Ces tumeurs n'ont, nous l'avons déjà signalé, aucune tendance à la régression. Elles ne s'ulcèrent que rarement (Ketron, Gay), mises à part celles des muqueuses.

Les *erythrodermies* peuvent-elles se développer à

partir des leucémies myélogènes ? La question est aujourd'hui encore très discutée. La grande rareté des observations et l'incertitude des formes rapportées nous obligent à une grande prudence dans l'interprétation des cas publiés.

Kueny et Petrowich ont rapporté un cas où une érythrodermie généralisée s'installa après une irradiation de la rate. On n'a pas pu séparer dans ce cas l'influence des rayons X sur la peau et l'effet sensibilisant provenant de la rate. Dans un cas de Hudelo, Chêne et Caillau où toute la peau était érythémateuse, couverte de papules et de lésions pyodermiques de grattage, le diagnostic resta incertain. Le prurit intense et le polymorphisme des cellules de l'infiltrat faisaient penser au mycosis fongoïde, tandis que la formule sanguine et la structure histologique orientaient vers la leucémie myéloïde.

Le cas de Rodler-Zipkin, érythrodermie généralisée et œdémateuse avec crevasses et fissures, ne peut être rapportée avec certitude à la leucémie myéloïde évoluant chez le malade depuis 10 ans ; les infiltrations n'ayant pas présenté les caractères histologiques spécifiques des myélodermies en particulier la réaction des oxydases.

Ainsi, tous les cas rapportés jusqu'ici étant très discutés, nos connaissances des érythrodermies d'origine myéloïde restent très imprécises.

III. Lésions des muqueuses

Elles sont très rares au cours des leucémies myélo-gènes. Leur apparition doit faire craindre la transformation en forme aiguë. Les formations tumorales semblables à celles de la peau sont rares ; elles ont été signalées dans quelques cas par Ketron, Hartmann, Arzt, Barney, Tennenbaum, Almkvist. Au contraire des tumeurs cutanées, leur ulcération est fréquente.

Par contre, des lésions d'aspect banal sont fréquemment observées : angines rouges ou ulcéro-membraneuses, stomatites fongueuses ou hémorragiques, qui se voient surtout, nous l'avons dit, lorsqu'il s'agit de forme aiguë. Ces lésions banales sont causées par la pullulation des germes buccaux à la faveur d'une diminution de résistance du terrain. Leur rareté dans les formes myéloïdes chroniques tient à la persistance des éléments granuleux du sang qui conditionnent la résistance à l'infection des tissus en général et de la muqueuse buccale, en particulier. Ils n'apparaissent, en effet, qu'au moment de la transformation de la formule sanguine dans le sens d'une forme embryonnaire.

La disparition des polynucléaires du sang ou mieux, le trouble de la maturation granulocytaire que l'on observe dans la leucémie aiguë a, en effet, pour conséquence directe l'état de défense moindre de l'orga-

nisme et favorise ainsi la pullulation microbienne des muqueuses. C'est la même raison qui, par un mécanisme différent, crée la nécrose et l'infection au cours de l'agranulocytose.

IV. Evolution

Il est surtout intéressant de comparer l'apparition des symptômes cutanés et les variations de la formule hématologique.

Les tumeurs peuvent apparaître en pleine santé et constituer ainsi le premier signe de la maladie. L'apparition de ces accidents cutanés peut même précéder le début de la maladie d'un temps variant de quelques semaines à plusieurs années, comme dans le cas de Pellagatti. Mais ceci est l'exception.

Parfois, mais encore rarement, alors que la formule sanguine reste normale, elles peuvent constituer un signe précoce qui, associé à des signes subjectifs et à l'augmentation de volume de la rate, peut contribuer à révéler une forme aleucémique dont on fera le diagnostic sur le myélogramme ou le splénogramme (Ketrón, Gay).

Généralement, elles apparaissent au cours de l'évolution de la maladie déjà bien évidente par ses signes cliniques et par sa formule sanguine nettement pathologique (Brunsgaard, Rolleston-Fox, Saphir-Seyder-

helm, Hartmann, Hudelo, Hollaender). Très souvent d'ailleurs, elles surviennent au moment où le tableau clinique de la leucémie myéloïde chronique se modifie et réalise celui d'une leucémie aiguë. L'état général s'altère et apparaissent dans le sang des formes indifférenciées en grand nombre (Saphir-Seyderhelm ; Hollaender, Weill, Decastello). C'est également ce que nous avons eu l'occasion d'observer chez notre malade, ce qui tend à confirmer cette opinion de P.-E. Weill, « l'apparition de tumeurs quelconques soit ganglionnaires soit cutanées au cours de la leucémie myéloïde chronique doit faire porter le diagnostic de transformation en leucémie aiguë avec le pronostic qui s'y attache ».

C'est dire qu'après la formation des tumeurs cutanées, qu'après que la formule sanguine devient celle d'une leucoblastose, on voit l'état général s'altérer rapidement, la fièvre augmenter et persister, les hémorragies apparaître. La mort peut survenir au bout d'un temps variable. Dès le onzième jour, comme dans le cas de Saphir-Seyderhelm, ou bien jusqu'à 2 ans 1/2 après l'apparition des tumeurs comme l'a rapporté Hudelo.

Bien qu'il nous ait manqué l'examen biopsique pour les qualifier, les manifestations cutanées du malade, dont nous rapportons l'observation, peuvent

être rangées dans le groupe des lésions spécifiquement leucémiques. Nous avons pu retrouver, en effet, les deux aspects les plus fréquents de celles-ci : infiltration dermique violacée, en larges placards étendus sur les membres inférieurs ; éléments nodulaires petits, à peine saillants, bleuâtres, ecchymotiques, disséminés sur la face et le tronc. Leur évolution était également celle que l'on a généralement l'occasion d'observer, l'apparition des foyers cutanés ayant coïncidé avec la transformation de la forme myéloïde chronique en leucémie aiguë.

CHAPITRE IV

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Elle est extrêmement importante puisqu'elle sert de critère principal dans la différenciation entre les leucémides et les lésions cutanées spécifiques.

Dans le premier groupe, celui des manifestations cutanées d'apparence banale, les aspects histologiques sont généralement comme les lésions elles-mêmes très polymorphes, dépourvues de toute base anatomique précise. Certaines d'entre elles toutefois peuvent s'accompagner de formations myéloïdes. Ce fut le cas des efflorescences polymorphes observées par Sannicandro qui furent classées parmi les lésions anatomiquement leucémiques à cause de leur structure spécifique. Inversement, Steinbrinck et Stukowsky rangèrent parmi les leucémides les nouures cutanées d'un cas qu'ils rapportent à cause de l'absence de tout infiltrat spécifique ou même banal dans leur structure.

L'étude des lésions proprement leucémiques présente beaucoup plus d'intérêt. La lésion caractéristique est *l'infiltrat myéloïde*. Il siège dans le derme ou

dans les plans supérieurs de l'hypoderme, pénétrant quelquefois les tissus graisseux (Rolleston-Fox, Saphir-Seyderhelm). Son extension se fait généralement vers l'hypoderme, rarement (Brunsgaard) il progresse au contraire de la profondeur vers la surface.

Cette infiltration est généralement implantée dans une fine trame conjonctive, répartie autour des vaisseaux, des follicules pileux et des glandes sudoripares. Les fibres élastiques sont détruites, sans que l'image du derme papillaire soit considérablement changée. Au-dessus de l'infiltrat, l'épiderme apparaît le plus souvent aminci, aplati, rectiligne.

La structure de cette infiltration est extrêmement polymorphe. En ceci, elle s'oppose à celle des tumeurs cutanées lymphoïdes qui contiennent presque uniquement des lymphocytes. Ici, au contraire, on noté à peu près tous les éléments de la lignée myéloïde : des myélocytes neutrophiles, basophiles, éosinophiles, des promyélocytes, des méta-myélocytes, des myéloblastes. Mais aussi des érythrocytes, des lymphocytes, des histiocytes, des monocytes et même des érythroblastes (Saphir-Seyderhelm), des cellules endothéliales, grandes, pâles, dépourvues de granulations dans le protoplasma et avec de fines granules de chromatine dans le noyau (Barney), de grandes cellules conjonctives ressemblant à celles de Langhans (Hudelo, Rodler, Zipkin) ou des cellules géantes avec un

protoplasme homogène ou granuleux que Pellagati et Sannicandro considèrent comme des mégacaryocytes. Ainsi dans la majorité des cas, peut-on parler d'une transformation en tissu myéloïde de la peau et du conjonctif, puisque le derme, la graisse, le collagène et l'élastine sont transformés en un fin réticulum bourré de myéloblastes et de myélocytes.

La réaction positive à la péroxydase, découverte en 1916 par Graham est un signe différentiel important des cellules de cet infiltrat myéloïde. Dans le cas que nous avons rapporté, elle a été trouvée positive sur la lame provenant du frottis des éléments prélevés au niveau des nodules cutanés. La réaction à l'oxydase des cellules constituant l'infiltrat a également été trouvée positive pour les cellules de la lignée myéloïde dans les cas de Ketron-Gay, Hartmann, Arzt, Barney, Decastello, Hollaender, Walther. Mais une réaction négative avec des cellules jeunes non différenciées, n'autorise pas à exclure celles-ci de la lignée myéloïde. Deux cas intéressants à ce propos valent la peine d'être signalés : celui de Ketron-Gay qui relate le fait que les cellules de la pièce biopsée avaient une réaction à l'oxydase négative, tandis que les cellules de la pièce prélevée au cours de l'autopsie eurent une réaction positive. Herxheimer, de son côté, attire l'attention sur un autre fait intéressant : dans un cas de leucémie aiguë à myéloblastes, les cellules d'origine

myéloïde trouvées à l'intérieur des vaisseaux ont donné une réaction d'oxydase positive tandis qu'en même temps, les cellules myéloïdes jeunes, disséminées dans le derme étaient encore négatives à cette réaction.

Dans les *érythrodermies* observées au cours de la leucémie myéloïde, les images histologiques ne sont jusqu'ici que peu connues. L'examen au microscope n'a été pratiqué que dans deux cas : une fois par Hudelo, Chêne et Caillau, une autre fois par Rodler-Zipkin. Dans le premier cas, l'érythrodermie était accompagnée de formations tumorales, et l'examen histologique, en dehors de ces formations, n'a montré qu'une inflammation banale sans aucune tendance à la transformation vers le type réticulo-myélocytaire.

Dans le second cas, il y avait une infiltration dermique et hypodermique faite de cellules sans granulations basophiles du type des myéloplaxes, de cellules de Laughans avec de nombreuses mitoses. Bien que la réaction à l'oxydase n'ait pas été pratiquée, Rodler et Zipkin rattachent ces cellules à la lignée myéloïde.

Ainsi, les caractères histologiques des érythrodermies de la leucémie myéloïde restent très imprécis, ajoutant encore à la confusion des faits cliniques.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

C'est surtout avec des affections qu'en raison de leur parenté clinique et histologique on a groupées sous le nom d'hématodermies que l'on a à discuter le diagnostic et les rapports des manifestations cutanées des leucémies myélogènes. Et parmi elles, les trois formes les plus importantes et les plus fréquentes sont sans conteste la lymphodermie cutanée, la lymphogranulomatose cutanée et les mycosis fongoïde.

Pour chacune de ces affections, l'examen comportera plusieurs étapes : l'inventaire morphologique des lésions cutanées qui, nous l'avons montré, réalisent un grand nombre de formes différentes, l'examen clinique du système hématopoïétique, des ganglions et de la rate en particulier. Enfin les examens hématologiques (frottis de sang et de moëlle osseuse) et histologiques (biopsie) qui sont indispensables pour arriver à un diagnostic précis. Il convient d'examiner séparément comment à chacune de ces étapes peuvent se caractériser les différentes affections qui nous intéressent.

I. — En ce qui concerne les signes cutanés

Dans la *lymphogranulomatose*, le prurit est la manifestation la plus importante, symptôme capital de cette affection que Favre avait dénommée adénie éosinophile prurigène.

Mais d'autres symptômes cutanés peuvent être observés : les uns ne sont pas spécifiques, prurigo, lichenifications, érythrodermies sèches exfoliatrices, éruptions vésiculeuses, papuleuses, maculeuses. D'autres, plus caractéristiques, constituent la lymphogranulomatose cutanée proprement dite : il s'agit d'infiltrations cutanées plus ou moins étendues, de tumeurs plus ou moins localisées. Elles peuvent apparaître précocement et permettre parfois par la biopsie de faire très tôt le diagnostic. Elles ont une tendance manifeste à s'ulcérer. Leur tableau clinique est alors très voisin du mycosis fongoïde.

Les lymphodermies réalisent cliniquement des aspects tout à fait identiques à ceux que l'on observe dans la leucémie myéloïde. Elles sont, nous l'avons déjà signalé, et nous insisterons encore sur ce fait, beaucoup plus fréquentes que les myélodermies.

Le mycosis fongoïde donne lieu à des tumeurs multiples s'ulcérant ou disparaissant avec une égale facilité, à des infiltrations diffuses, érythrodermies de

longue durée, à des exanthèmes prurigineux. Ces manifestations sont susceptibles de régression, de rémission, distinctes en cela des néoplasmes. Elles sont très sensibles à l'irradiation.

Les *chloromes* sont, eux, d'origine osseuse. Ils s'observent généralement chez les sujets jeunes. Quand par envahissement ils atteignent la peau ils forment des taches, des papules, des tumeurs et parfois des ulcérations de couleur verte, plus ou moins foncée, assez caractéristique.

II. — En ce qui concerne les organes hématopoïétiques

Dans les *myélomatoses*, on observe généralement, au début tout au moins, une splénomégalie isolée, puis plus tard, l'hépatomégalie. Enfin, quand l'affection se transforme en une forme aiguë, peuvent apparaître des tumeurs ganglionnaires.

Les *lymphomatoses* se distinguent, au contraire, par l'importance des adénopathies auxquelles peuvent s'associer l'hépatite et la splénomégalie.

Dans la *lymphogranulomatose*, tantôt il s'agit d'adénopathies généralisées, tantôt il s'agit d'une tuméfaction primitive, considérable d'un seul groupe ganglionnaire avec tendance de la lésion à se propager aux tissus voisins, l'envahissement demeurant local.

Dans le *mycosis fongoïde*, les adénopathies, au contraire, sont tardives, régionales, peu prononcées, consécutives aux infections secondaires dues aux lésions de grattage et aux ulcérations. Elles régressent parfois spontanément ; l'irradiation les fait bien disparaître.

III. — En ce qui concerne les examens hématologiques

Les lésions sont déjà beaucoup plus caractéristiques. Dans les *lymphomatoses*, le nombre des leucocytes est considérablement augmenté et cette augmentation porte exclusivement sur les lymphocytes. Dans d'autres cas, la leucocytose est minime, modérée, mais le pourcentage des lymphocytes est élevé (formes subleucémiques). Parfois, enfin, la formule et la numération des leucocytes sont normales ; ces formes aleucémiques sont diagnostiquées à la ponction sternale ou splénique qui fait apparaître la prolifération lymphoïde au sein du tissu hématopoïétique.

Dans les *myéломatoses*, les différentes formes (leucémiques ou subleucémiques) peuvent être observées, mais il s'agit de myélocytes ou de myéloblastes, selon que l'on a affaire à une forme chronique ou aiguë.

Dans la *lymphogranulomatose*, les altérations san-

guines sont plus banales ; hyperleucocytose modérée avec polynucléose. L'éosinophilie est toutefois fréquente et marquée. C'est un signe caractéristique et assez précoce de la maladie.

Dans *le mycosis fongoïde*, on n'observe pas de formule hématologique propre : l'éosinophilie est très inconstante. Fréquemment dans le mycosis typique, la formule sanguine reste normale. Parfois, on voit apparaître une hyperleucocytose atteignant 100 à 120.000 dont le taux fait penser à l'évolution vers une leucémie.

IV. — Au point de vue histologique

Dans *la lymphogranulomatose*, on observe à la fois, selon les endroits, une prolifération lymphoïde et un tissu de granulations avec sclérose et foyers de nécrose. Le plus souvent, ces lésions sont associées. C'est donc une hyperphasie polymorphe, inflammatoire fibro-élastique, réticulaire et hématopoïétique.

Dans *les lymphomatoses*, la transformation lymphoïde est complète et exempte de tout élément étranger, sauf à la périphérie des foyers cutanés ; on ne voit que des lymphocytes dans un réticulum. Tout au plus dans les formes aiguës, les lymphomes offrent-ils une certaine analogie avec une prolifération inflammatoire.

Le *mycosis fongoïde* représente lui une néoproduction du tissu réticulé caractérisé par deux états : l'état adénoïde, et l'état inflammatoire. L'état adénoïde est marqué par une hématopoïèse active qui est plus prononcée que l'infiltration et la congestion inflammatoire, la sclérose y est minime.

Nous avons donné ici les principaux caractères différentiels qui permettent de reconnaître les différentes hématodermies, mais il nous faut insister sur l'existence et la fréquence de formes très difficiles à classer. C'est ainsi qu'on peut rencontrer de grandes difficultés dans certains cas pour exclure la possibilité du mycosis fongoïde ; le cas de Pellagatti en est un exemple : il s'agissait de plaques érythémateuses, infiltrées et squameuses, ainsi que de tumeurs isolées, sans augmentation précoce du volume du foie et de la rate. L'infiltrat était fait de grandes cellules mononucléaires à protoplasme homogène, de cellules conjonctives hypertrophiées ainsi que de cellules géantes ressemblant à des mégacaryocytes. Mais la formule sanguine et le résultat de l'autopsie firent le diagnostic de leucémie myéloïde. Ceci illustre bien le chapitre de ces formes difficiles à classer qui sont assez fréquentes et que Nanta a appelé les *hybrides pathologiques* des hématodermies.

CHAPITRE VI

PATHOGÉNIE

La prolifération myéloïde des téguments est-elle due à une métastase de cellules émigrées de la moelle osseuse dans le tissu conjonctif ? Est-elle, au contraire, autochtone et représente-t-elle une sorte de reviviscence d'un état embryonnaire hémato-formateur ?

De ces théories, la première, la *théorie métastatique* ou *théorie d'inidation* est la plus ancienne. En effet, Rubens Duval écrivait en 1908 dans sa thèse à propos d'un cas de Lian : « Ces nodules étaient dus sans doute à des hémorragies interstitielles : des myélocytes de toutes sortes et des hématies nucléées s'étaient répandus dans le derme et s'y multipliaient par karyokinèse, de sorte que la peau était transformée à ce niveau en un véritable tissu myéloïde. La transformation myéloïde résultait dans ce cas d'un double processus : apport de myélocytes et d'hématies, par les voies circulatoires et lymphatiques et multiplication des éléments dans les interstices du tissu conjonctif ».

A l'heure actuelle, on pense plutôt que ces manifes-

tations ont une *origine autochtone*. Dans les leucémies myéloïdes, les foyers de néoformation myéloïde se constituent aux dépens du territoire hématopoïétique ordinaire de l'adulte et aussi de ceux qui, à l'état embryonnaire, avaient déjà cette fonction ou même aux dépens de vestiges mésenchymateux à potentiel hématopoïétique. L'agent de la leucémie agissant sur les tissus hématopoïétiques peut donc étendre son action à ces foyers en puissance et réveiller leur activité. Il faut donc s'attendre à voir des lésions du derme par l'intermédiaire de son tissu réticulaire.

Du tissu hématopoïétique est ainsi formé qui prolifère pour sa propre part. Cette hypothèse se trouve confirmée par les travaux de Bergmann qui fit des cultures du tissu myéloïde prélevé sur le malade observé par Langen. Les caractères de ces cultures étaient différents de ceux du tissu sarcomateux et s'arrêtaient rapidement dans leur croissance. Aussi Bergmann estimait-il que la malignité du tissu était due « à des changements secondaires de sa composition interne et non à la prolifération envahissante comme dans les néoplasmes ».

D'ailleurs, le fait que dans l'infiltrat myéloïde on puisse retrouver presque tous les éléments de la moelle osseuse (cas de Rodler-Zipkin, Sannicandro, Ketron-Gay, Herxheimer) d'une part, et d'autre part, les observations du développement de la réaction à

l'oxydase dans les cas de Ketron-Gay et Herxheimer, que nous avons déjà signalés, plaident également en faveur de l'origine locale des tumeurs cutanées de la leucémie myéloïde et concordent d'ailleurs avec la conception qu'on a maintenant de la leucémie myéloïde, maladie tissulaire à répercussion sanguine fréquente — formes leucémiques — mais non constantes, formes aleucémiques et subleucémiques. — On peut ainsi également expliquer la disproportion entre la fréquence des localisations cutanées au cours des formes lymphoïdes et myéloïdes comme Pincus l'avait fait déjà en 1920, par le fait que le tissu lymphoïde formé plus tard au cours de l'évolution reste répandu dans l'organisme entier et qu'ainsi les lymphodermies ne sont en somme que l'hypertrophie de petits foyers lymphatiques existants, tandis que les tumeurs d'origine myéloïde sont, elles, la conséquence d'une métaplasie, de la réapparition d'une fonction embryonnaire.

Les *érythrodermies* ont une pathogénie qui semble beaucoup plus complexe. Dans certains cas, elles semblent être d'origine toxique, apparaissant comme une véritable dermite vicariante en rapport avec l'élimination de substances toxiques (acides aminés, bases xanthiques, créatinine, acide urique) qui se trouvent en excès dans l'organisme, dus à la destruction des leucocytes. D'autres cas paraissent plutôt

être la localisation à la peau du processus leucémique comme le montre l'histologie. Enfin Nanta et Fiéssinger font jouer un rôle au foie dont les troubles fonctionnels et les lésions sont à peu près constants.

Les lésions des *leucémides* sont, elles, d'un caractère nettement inflammatoire et toxique. On sait que le prurigo est sous la dépendance de la leucocytolyse. Nous rappellerons également qu'il paraît en être de même pour les accidents urticariens ainsi que le montre le cas de Grosslik où ces manifestations survenaient après chaque irradiation aux rayons X.

Les causes de la localisation du processus leucémique à la peau nous échappent à peu près complètement.

L'opinion de Decastello, qui, dans un cas de leucémie myéloïde avec lésions cutanées chez un sujet atteint de diabète avec prurit depuis plusieurs années, attribue au grattage un rôle favorisant dans l'éclosion des infiltrations, ne saurait retenir longtemps l'attention.

Quel peut être le rôle joué par *les rayons X* qui, dans la majorité des cas, constituent un de nos moyens thérapeutiques les plus efficaces au cours des leucémies. Il est actuellement bien difficile d'avoir à ce sujet une opinion nette. Dans le cas de Grosslick où les lésions prurigineuses, œdémateuses, succédaient à chaque séance d'irradiation, on a attribué à la radiothérapie

une influence d'ordre anaphylactique. Mais, dans plusieurs cas, le nôtre en particulier, il semblerait qu'il faille lui accorder plus d'importance : agit-elle en sensibilisant la peau au virus leucémique, ou bien, après avoir sclérosé au cours du traitement les principaux foyers hématopoïétiques, moelle osseuse, rate, oblige-t-elle la prolifération à porter sur les foyers accessoires, sur les vestiges embryonnaires répartis dans l'organisme et qu'on trouve, comme nous l'avons dit, dans le derme ? C'est ce que tendraient à faire croire les cas comme le nôtre où les manifestations cutanées apparurent en fin d'évolution d'une leucémie myéloïde chronique déjà amplement traitée par la radiothérapie des foyers médullaires et spléniques.

Du *point de vue expérimental* enfin, sans entrer dans le détail des recherches effectuées, il nous paraît intéressant de signaler les faits observés par Oberling au cours de ses travaux sur l'étiologie des leucémies. Etudiant la leucémie transmissible des poules, connue depuis les premiers travaux de Ellermann et de Bang (1909), il a pu observer dans une dizaine de cas environ des processus apparus dans le derme et dans l'hypoderme à la suite d'inoculation d'organes et de tumeurs leucémiques, et qui ressemblaient à des infiltrats leucémiques. Dans un cas particulièrement démonstratif un granulome s'était développé après la greffe d'un fragment de moelle osseuse leucémique. L'animal

est mort 65 jours plus tard de leucémie myéloïde éosinophile. Au point d'inoculation, se trouve une tumeur de la grosseur d'un œuf de poule prise pour une tumeur mais qui répond, en réalité, à une granulomatose. Or, des masses granulomateuses de structure identique s'étaient développées de l'autre côté en des points où l'on avait fait auparavant des brûlures. Oberling en conclut « que le virus de la leucémie érythroblastique de la poule détermine, dans l'immense majorité des cas, surtout lorsque l'animal est inoculé par voie intraveineuse, des leucémies typiques. Mais dans certaines circonstances, le même agent peut donner naissance à des productions tumorales diverses, cutanées en particulier, à des réticuloses ou à des granulomatoses ».

Des données identiques ont été mises en évidence par Furth en ce qui concerne la leucémie myéloïde de la souris.

CHAPITRE VII

CAS PUBLIÉS

- 1895 HINDENBURG, Leucémie myéloïde chronique.
Tumeurs de la cuisse.
- 1895 HIRSCHLAFF, Leucémie myéloïde chronique.
Tumeur unique infiltrée.
- 1899 NÉKAM, Leucémie myéloïde chronique.
Leucémides : taches urticariennes, fugaces. Prurit.
- 1899 NÉKAM, Leucémie myéloïde chronique.
Eruption polymorphe avec infiltrations.
- 1899 WINIWARTER, Leucémie myéloïde chronique.
Nouures.
- 1905 SCHLEIP-HILDEBRAND, Leucémie myéloïde chronique. — Nodules infiltrés.
- 1906 ORTEL, Leucémie myéloïde.
Tuméfaction, grosse infiltration.
- 1907 ZIELER, Myélose aleucémique.
Erythrodermie généralisée avec nodules.
- 1908 LIAN, Leucémie myéloïde chronique.
Nodule cutané.
- 1909 Rodler-Zipkin, Leucémie myéloïde chronique.
Erythrodermie généralisée et œdémateuse avec crevasses.

- 1909 ROLLESTON-FOX, Leucémie myéloïde chronique.
Nodules confluent sur le thorax.
- 1909 PELLAGATTI, Leucémie myéloïde chronique.
Mycosis fongioïde.
Nouures.
- 1911 BRUUSGAARD, Leucémie myéloïde chronique.
Infiltrations myéloïdes nodulaires.
- 1912 SCHIGERU-ANAN, Leucémie myéloïde chronique.
Ulcération des muqueuses.
- 1914 DECASTELLO, Leucémie myéloïde chronique,
puis aiguë.
Nodules infiltrés.
- 1915 DECASTELLO, Leucémie myéloïde chronique.
Nouures.
- 1918 LUBLINER, Leucémie myéloïde chronique, puis
aiguë.
Nodules brunâtres indurés.
- 1920 SAPHIR-SEYDERHELM, Leucémie myéloïde chro-
nique, puis aiguë.
Nodules de joue et front. Infiltration
myélocytique.
- 1921 LUTZ, Leucémie myéloïde chronique associée
à tuberculose miliaire.
Leucémides : nouures jaunâtres au cou.
- 1922 LÉVIN, Leucémie myéloïde chronique.
Leucémides ?
- 1923 KÉTRON-GAY, Myélose chronique aleucémique,
puis leucémique.
Erythrodermie avec nodules de la face
et du cou. — Infiltration myélocyti-
que du derme.
- 1924 BROGSITTER, Leucémie myéloïde.
Nouures.

- 1924 ALMKWIST-ARZT, Leucémie myéloïde chronique.
Nodules de la lèvre inférieure.
- 1924 TENNENBRAUM, Myélose subleucémique.
Eruption polymorphe à la face avec
nodules superficiels.
- 1925 STEINBRINCK-STUKOWSKI, Leucémie myéloïde
chronique.
Leucémides : prurigo.
- 1926 KUENY-PÉTROVITCH, Leucémie myéloïde chro-
nique.
Erythrodermie après irradiation splé-
nique.
- 1927 HARTMANN, Leucémie myéloïde chronique.
Tuméfaction de joue et lèvre supérieure
à infiltration myélocytique.
- 1928 RAMEL, Leucémie myéloïde chronique,
Leucémides : type granulome annulaire.
- 1928 HUDELO-CAILLAU-CHÈNE, Leucémie myéloïde
atypique.
Mycosis fongoïde.
Eruption polymorphe : érythème papu-
les, bulles.
- 1928 ARZT, Leucémie myéloïde chronique.
Nouures.
- 1928 WHITEHOUSE, Leucémie myéloïde chronique.
Nouures avec télangiectasies.
- 1929 SANNICANDRO, Leucémie myéloïde chronique.
Eruption polymorphe et nodules spé-
cifiques de la joue et du front.
- 1930 GROSSLICK, Leucémie myéloïde.
Leucémide : œdème Quincke après
rayons.

- 1931 LANGEN, Leucémie myéloïde chronique.
Nodules de face et cuir chevelu.
- 1931 WEILL-WALL, Leucémie myéloïde chronique,
puis aiguë.
Tumeurs cutanées dorsales.
- 1932 ARZT, Leucémie myéloïde chronique.
Nouures confluentes.
- 1932 GELDERMANN, Leucémie myéloïde chronique
avec exacerbations.
Tuméfactions urticariennes, bulles.
- 1932 WALTHER, Leucémie myéloïde chronique.
Eruption rosacéiforme.
- 1933 BARNEY, Leucémie myéloïde chronique.
Nouures.
- 1933 KERL, Leucémie myéloïde chronique.
Nodules verdâtres.
- 1933 RICHTER, Leucémie myéloïde chronique.
Tumeur solitaire.
- 1934 HOLLAENDER-KASTLIN-PERMAR-SCHMITT, Leu-
cémie myéloïde chronique, puis aiguë.
Nouures, régression spontanée.
- 1935 BROERS, Leucémie myéloïde.
Placards légèrement infiltrés de la face.
- 1935 SASLAWSKI, Myélose aleucémique, puis leucé-
mique.
Nouures.
-

CONCLUSIONS

Parmi les cas de leucémie à forme cutanée rapportés à la suite de Trousseau, qui le premier en entrevit l'existence (1869), et de Biesiadetsky à qui on doit la première observation (1876), il en est très peu qui concernent des leucémies myéloïdes.

Les myélodermies sont, en effet, des manifestations rares : depuis les premières observations de Hindenburg et Hirschlaff datant de 1895, nous n'avons pu retrouver dans la littérature que 44 cas publiés.

Pour notre part, nous avons eu l'occasion d'examiner un malade atteint d'une leucémie myéloïde chronique depuis 7 ans, traitée plusieurs fois par la radiothérapie splénique et médullaire. Après les dernières séances de rayons X, la leucémie du type myélogène chronique se transforma en leucémie aiguë, en même temps qu'apparut une efflorescence cutanée de nodules et d'infiltrations dermiques.

Il faut distinguer deux sortes de lésions cutanées au cours de la leucémie myélogène : les unes, les leucémides, ne sont pas propres à la leucémie ; ce sont des

manifestations polymorphes sans caractère histologique spécifique : prurit, prurigo, manifestations urticariennes variées, suffusions sanguines cutanées. Les autres appartiennent en propre au processus leucémique : infiltrations et formations tumorales dermiques. Il existe également, semble-t-il, des érythrodermies myéloïdes.

Les lésions des muqueuses sont très rares et revêtent généralement des aspects banaux : angines, stomatites fongueuses.

Au cours d'une leucémie myéloïde, l'apparition de ces signes cutanés spécifiques coïncide le plus souvent avec la déviation du processus myéloïde chronique en processus aigu (sous l'influence notamment de la radiothérapie).

L'infiltrat myéloïde est, du point de vue histologique, la caractéristique des lésions cutanées spécifiquement leucémiques. Le derme apparaît transformé en un véritable tissu hématopoïétique où l'on trouve tous les éléments de la lignée myéloïde. La réaction à l'oxydase y est généralement positive.

Le diagnostic des lésions cutanées de la leucémie myéloïde se discute avec d'autres hématodermies, principalement la lymphodermie, la granulomatose cutanée et le mycosis fongoïde. L'examen attentif des signes cutanés, l'exploration du système hématopoïétique par la clinique et par les procédés de laboratoire

(hémogramme, splénogramme, myélogramme) en même temps que l'examen histologique des lésions permettent, en général, cette distinction. Toutefois, il existe des formes difficiles à classer, véritables hybrides pathologiques des hématodermies.

La prolifération myéloïde des téguments n'est pas due à un processus métastatique. Elle résulte d'une métaplasie du tissu réticulo-endothélial du conjonctif dermique. Les érythrodermies ont une pathogénie qui paraît plus complète : manifestation toxique dans certains cas, localisation diffuse à la peau du processus leucémique dans d'autres. Les leucémides ont, pour leur part, un caractère nettement inflammatoire et toxique.

La cause de la localisation cutanée nous échappe à peu près complètement. Il semble qu'il faille retenir l'action des rayons X qui paraissent dans certains cas, — le nôtre en particulier — avoir été à l'origine du changement de siège du processus leucémique et de sa localisation terminale au conjonctif dermique.

Vu :
le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu :
Le Président de thèse
P. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AGUINET et RIBADEAU-DUMAS. — « Leucémie aiguë et lésions cutanées », *Arch. gén. méd.*, n° 2, p. 1928, 1905.
- ALMKWIST et ARST. — « *Two cases of skin manifestations in leucémie affections* », *Brit. Journ. of dermat.*, 1924, v. 36, p. 428.
- ARZT. — « Myélosarcomatose oder leukemische myelose » *Zbl Hautkrh*, 1928, v. 25, p. 58.
- « Über spezifische Exantheme bei Lymphadenose und Myelose, » *Arch. f. Dermat.*, 1930, v. 160, p. 84.
- « Leukämische Myelose mit Hauterscheinungen », *Zbl Hautkrh*, 1932, v. 39, p. 274.
- « Leukämische Erkrankungen der Haut », *Wiener Klin. Wochenschrift*, 15 sept. 1933, p. 1125.
- AUBERTIN. — « Les leucémies », *Encyclopédie médico-chirurgicale*, tome : *le sang*.
- AUDRY. — « Sur les leucémies », *Ann. de Dermat.*, IV, p. 310, 1902.
- BARNEY. — « Leukemie myelosis associated specific nodules in the skin », *Arch. of Dermat.*, 1933, v. 27, p. 725.
- BERTACCINI. — « Une manifestation rupioïde de la peau non encore décrite au cours d'une leucémie chronique », *Dermatol. Wochenschrift*, 16 juin 1934.
- BROERS. — « Ein Fall von Leukemia Cutis », *Nederl. Tijdschr. Genesk*, 1925, v. 69, p. 944.
- BROGSITTER. — « Myeloische Leukemie », *Deutsch med. Wschr.* 1924, v. 35, p. 1202.
- BRUNSGAARD. — « Ueber Hauteruptionem bei der myeloïden Leukemie und der malignen Granulomatose », *Arch. für Derm.*, 1911, v. 106 (p. 105).

- CAILLAU. — « Les lymphodermies et les myélodermies », *Annales d'anat. pathol.*, E. VI, p. 57, 1929.
- CHATELLIER (L.) et SORREL (R.). — « Leucémides polymorphes et leucémies cutanées (histologie) », *Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, 1937.
- COSTEDOAT. — « Syndrome hémorragique terminal d'une leucémie myéloïde », *Soc. méd. hôpitaux de Paris*, 11 juill. 1930.
- DECASTELLO. — « Chronische Myelose mit ungewöhnlicher Beteiligung des Lymphatischen Apparates und mit herdtiplen Hautinfiltraten », *Mittel. Ges. f. inn. Medizin*, 1914, v. 13/4, p. 45.
- « Subakute myeloische Leukemie mit leukemischen Hautinfiltraten bei einem Diabetiker », *Mittel. Ges. f. inn. Medizin*, 1915, v. 14/4.
- DUBREUILH (W.). — « Prurigo lymphadermique », *Ann. de Dermat.*, IV, p. 670, 1905.
- FIESSINGER. — « Le rôle du leucocyte dans les dermatoses », *Archiv. de dermato syphil.*, mars 1930, p. 16.
- FURTH. — « Transmission of myeloid leukemia in mice », *Zbl. Hautkrh.*, 1935, v. 49, p. 663.
- GANS. — « The skin picture in hematopoietic diseases », *Arch. of Dermat.*, 1927, v. 16, p. 1.
- GELDERMANN. — « Ein Fall von atypischer chronischer myeloïder leukemia mit vorübergehenden Hautveränderungen auscheinend eutzündlicjer. Art », *Nederl. Tijdschr. Genesk.*, 1932, p. 1593.
- GUILLERET (P.) et GATE (J.). — « A propos des manifestations cutanées des leucémies », *Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, 9 mai 1937, p. 1213.
- GOUGEROT (H.) et BURNIER. — « Erythrodermie à éclipse avec formule sanguine du type leucémique », *Bull. soc. franç. dermat. et syphil.*, juin 1933, p. 874.
- GOUGEROT (H.) et MEYER-HEINE. — « Mycosis fongoïde et leucémie », *Archiv. dermat. syphil.*, mars 1936, p. 118.
- GROSSLICK. — « Hauterscheinungen im Verlaufe einer chrouischer myeloischen Leukemie entstanden unter dem Einfluss der Röntgenstrahlen ».

- HALLE (J.) et GANNE (P.). — « Leucémie aiguë à forme de purpura fulminans », *Soc. de pédiatrie*, mars 1930.
- HARTMANN. — « Ueber die Einteilung der myeloisch leukemischen Erkrankungen der Haut von dermatologisch Klinischen Gesichtspunkt », *Dermat. Zeit schrift*, 1927, v. 49, p. 52.
- HERXHEIMER. — « Ueber myeloblasten leukemie mit geschwulstartigen Wucherungen besonders in der Haut », *Virchows Arch.*, 1925, v. 254, p. 613.
- HERZ. — « Ueber die den Leukemie verwandten Krankheitsprozesse », *Folia Hoematologica*, 1912, v. 13/1, p. 408.
- HINDENBURG. — *Deutsch Arch. f. Klin. med.*, 1895, v. 54, p. 209.
- HIRSCHEAFF. — « Ein Fall myeloischer Leukemie », (cit. *Brunsgaard*).
- HOLLAENDER, KOSTLIN, PERMAR et SCHMITT. — « Myeloid leukemia with cutaneous manifestations », *Arch. of Dermat.* 1934, v. 29, p. 821.
- HUDELO, CAILLAU et CHÈNE. — « Leucémie myéloïde avec éruptions polymorphes et infiltration tumorale », *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.*, mars 1928, p. 193.
- JADARSHOM. — « Handbuch der Haut und Geschlkrh. », 1929 v. 8/1.
- KERL. — « Myeloische Leukemie », *Zbl. Hautkhr.*, 1933, v. 45, p. 19.
- KETRON et GAY. — « Myeloid leukemia of the skin », *Arch. of Dermat.*, 1923, v. 7, p. 176.
- KUENY et PETROVITCH. — « Erythrodermie exfoliante chez un leucémique traité par la radiothérapie profonde », *Bull. Soc. franç. Dermat.*, 1926, v. 33, p. 273.
- LANDAIS. — « Polymorphisme des manifestations buccales de la leucémie aiguë », *Revue de stomatologie*, avril 1931.
- LAUGEN. — « Ein Fall von Hauttumoren bei myelogener Leukemie », *Genesk. Tijdschr. Nederl. Indie*, 1931, v. 71, p. 112.
- LAPIERE (S.) et COMPERE. — « Leucémie aiguë à cellules indifférenciées, accompagnée de leucémies cutanées spécifiques mais éphémères à type de roséole papuleuse », *Bull. Soc. Dermat. et syphil.*, 9 mai 1937, p. 1269.

LEUHARTZ. — « *Zbl. Hautkrh.*, 1923, v. 41, p. 718.

LEVIN. — « Leukemids; chronic myelogenous leujemia », *Arch. of. Dermat.*, 1922, v. 6, p. 231.

LUBLINER. — « Ein Fall von atypischer chronischer myeloïder Leukemie mit zahlreichen Hauteruptionen und Übergang in micromyéloblaste Leukemie », *Fol. Hoemat.*, 1918, v. 22, p. 3.

LUTZ. — « Eigenartiges Exanthem in einem Falle von Miliartuberkulose bei chronisch myeloïder Leukemie », *Arch. f. Dermat. und Syphil.*, 1921, v. 131, p. 154.

MALLARMÉ (J.). — « *Etude du myélogramme normal et pathologique par ponction sternale*, thèse, Paris, 1937.

NAEGELI. — « *Handbuch der Blutkrankheiten*.

NANTA. — « Dermatoses en rapport avec des troubles de l'appareil hématopoïétique », *Nouvelle pratique dermatologique*, t. V, p. 521.

— « Etude sur les lymphodermies et myélodermies », *Ann. de Dermat.*, 1912, 3, p. 372.

NEKAM (Sen). — « Leukemische Erkrankungen der Haut », *Verl., Voss*, 1899.

NEKAM (L.). — « Ein Fall von myeloischer Leukamie mit Beteiligung der Haut », *Dermat., Zeitschr.*, oct. 1931, p. 158.

— « Les manifestations cutanées des leucémies myéloïdes chroniques », *Bull. soc. Dermat. et syphil.*, 9 mai 1937, p. 1236.

NICOLAU. — « Contribution à l'étude clinique et histologique des manifestations cutanées de la leucémie et de la pseudo-leucémie », *Ann. Dermat.*, 1904, t. V, p. 757.

OBERLING. — « La place des leucémies dans le cadre des processus prolifératifs. Leur rapport avec les tumeurs et les granulomatoses », *Bull. Soc. Dermat. et syphil.*, 9 mai 1937, p. 1193.

PAYENVILLE et CAILLAU. — Etude d'un cas de leucémie cutanée de forme mixte avec généralisation secondaire et syndrome leucémique aigu terminal », *Ann. dermat.*, 1930, t. VII, p. 844.

PELLAGATTI. — *Mracek's Handbuch der Hautkrankheiten*, 1909, v. 4, p. 632.

- REYNE-ARNÉ. — « Un cas de leucémie myéloïde aleucémique avec ulcérations gangréneuses de la peau », *Hosp. Dansk. Dermat. Selsk-Forsh.*, 1934, p. 18-20.
- RIME (G.). — Manifestations cutanées des leucémies », *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Tome : *Sang*.
- RICHTER. — « Myeloische leukemie mit Hautmetastase unter dem bilde eines Abszesses », *Zbl. Hautkrh.*, 1933, v. 44, p. 372.
- ROLLESTON-FOX. — « A case of atypical myeloïd leukemia with nodular infiltration of the skin », *Brit. Journal of Dermat.*, 1909, p. 377.
- RUPPE. — « Note sur les stomatites leucémiques », *Soc. stomat. de Paris*, 21 mars 1933.
- SANNICANDRO. — « Le manifestazioni cutanee delle leucemie myeloidi », *Zbl. Hautkrh.*, 1929, v. 29, p. 508.
- SAPHIR et SEYDERHELM. — « Ueber myeloïder Hautinfiltration bei chronis myeloïder Leukemie », *Munschnr Med. Wschr.*, 1920, v. 3, p. 69.
- SASLAWSKY. — « Skin eruptions in Leukemia », *Zbl. Hautkrh.*, 1935, v. 51, p. 651.
- SCHLEIP et HILDEBRANDT. — « Beitvag zur Behandlungen de der myeloiden Leukemie mit Röntgenstrahlen Münschnr », *Med. Wschr.*, 1905, n° 5, p. 396.
- STEINBRINCK et STUDKOWSKI. — « Ueber einem Fall von, chronischer myelonischer Leukemie mit Hauterscheinungen » *Zschr f. Klin. Med.*, 1925, v. 101, p. 365.
- STERNBERG. — « Ueber die akute myeloische Leukemie », *Wiener Klin. Wschr.*, 1911, v. 24, p. 1623.
- TENNENBAUM. — « Myeloid leukemia of the skin », *Arch. of Dermat.*, 1924, v. 10, p. 557.
- WALTHER. — « Leukemia cutis faciei unter dem Bilde der Rosacea », *Zbl. Hautkrh.*, 1932, v. 40, p. 174.
- WEILL (P.-E.) et WALL (Isch). — « Leucémie et tumerus », *Le Sang*, 1931.
- « A propos des accidents buccopharyngés des leucémies », *Soc. franç. d'hémat.*, 6 juin 1933.

— « Un cas de leucémie myélogène chronique avec poussée terminale de tumeurs cutanées et leucémie aiguë », *Soc. Méd. hôpitaux de Paris*, 16 janv. 1931.

WEILL (P.-E.). — « A propos des manifestations cutanées des leucémies et granulomatoses », *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 9 mai, 1937 p. 1209.

WEISSENBACH et BASCH. — « Hématodermie et Mycosis fongoïde », *Traité de dermat.*, t. II, fasc. 2, p. 119.

WHITEHOUSE. — « Myelogenous leukemia », *Arch. of Dermat.*, 1928, v. 18, p. 799.

ZURHELLE. — « Ueber Hauterkrankungen des myeloischen systems », *Dermat. Zschr.*, 1922, v. 37, p. 1.

